

دانشگاه علوم پزشکی و خدمات بهداشتی درمانی کرمان

دانشکده داروسازی و علوم دارویی

پایان نامه دکترای عمومی داروسازی

عنوان :

بررسی سمیت سلولی تعدادی از ترکیبات استخلاف شده در موقعیت ۲-
(۲متیل-۵نیترو-۱H-ایمیدازول ۱ ایل) اتیل آریل کربوکسیلات بر روی رده‌های

سلولی HT-29، MCF-7 و A549

توسط:

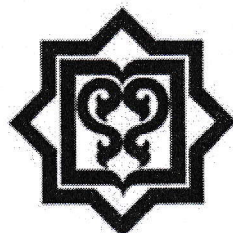
سجاد غیاثی نژاد

به راهنمایی:

دکتر احسان فقیه میرزایی

دکتر صالحه صبوری

دکتر مهدی عباس زاده



**Kerman University of Medical Sciences
Faculty of Pharmacy**

Pharm. D Thesis

Title:

**Evaluation of the cytotoxicity of some 2-(2 methyl-5 nitro-1H
imidazole 1-yl) ethyl aryl carboxylate derivatives on A549,
MCF-7, and HT-29 cell lines**

By:

Sajad ghiyasi nezhad

Supervisors:

Dr. Ehsan Faghih-mirzaei

Dr. Salehe Sabouri

Dr. Mehdi Abaszadeh

May 2018

Thesis No:975

چکیده

مقدمه: در نیم قرن گذشته به موازات کاهش مرگ و میر ناشی از بیماری های عفونی، سرطان بعنوان یک علت شایع مرگ در کشورهای صنعتی مطرح شد. علیرغم پیشرفت های چشمگیری که در زمینه سرطان صورت گرفته است این بیماری هنوز هم یکی از بزرگترین مشکلات پزشکی دنیا بوده و دومین عامل مرگ-ومیر پس از بیماری های قلبی و عروقی می باشد. روش های مختلفی برای درمان سرطان وجود دارد که رایج ترین آنها شیمی درمانی و رادیوتراپی است. مشتقات حلقه نیتروایمیدازول، از جمله ترکیباتی هستند که مشخص شده در سرطان دارای اثرات درمانی می باشد. لذا در این مطالعه به بررسی اثرات ضدتکثیری چند مشتق جدید نیتروایمیدازول بر روی رده های سلولی سرطانی پرداخته می شود.

روش کار: مشتقات نیتروایمیدازول بعد از ساخته شدن توسط پژوهشگران دانشکده داروسازی کرمان مورد استفاده قرار گرفت. اثرات سیتوتوکسیسیته آن ها به روش MTT Proliferation Assay مورد ارزیابی قرار گرفت؛ تعداد ده هزار سلول در هر چاهک ظرف 96well کشت داده شد و در فاز لگاریتمی رشد، سلولها با غلظتهای مختلف مشتقات دارویی سنتزی و داروی دوکسوروبیسین به عنوان کنترل مثبت و به مدت ۲۴ ساعت انکوبه شدند. در هر دوره از آزمایش گروههای کنترل در نظر گرفته شد. سپس ۲۴ ساعت بعد از تیمار، MTT به سلولها اضافه شد و تغییرات جذب هر خانه بعد از ۴ ساعت قرائت گردید. در پایان با رسم منحنی های دوز-پاسخ، مقدار دوزی از دارو که باعث مهار ۵۰ درصدی در رشد سلولها (IC_{50}) برای هر دارو تعیین شد. محاسبه IC_{50} با استفاده از نرم افزار آماری SPSS انجام گرفت.

نتایج: بر اساس نتایج بدست آمده، بهترین اثر (کمترین IC_{50}) بر روی رده سلولی HT-29، A549 و MCF-7 مربوط به ترکیب 2FB بود. میزان IC_{50} بدست آمده به ترتیب ۱۴۵، ۱۶۹ و ۲۶۲ میکروگرم بر میلی-لیتر به دست آمد. IC_{50} چهار ترکیب دیگر نیز برای هر سه رده بالاتر از ۲۰۰ میکروگرم بر میلی-لیتر بود.

میزان IC₅₀ ترکیبات 2FC، 2MB، 4MB و 4BB بر روی رده سلولی A549 به ترتیب ۱۶۷، ۲۸۹، ۱۸۳ و

۱۹۴ میکروگرم بر میلی لیتر و بر روی HT-29 برابر با ۲۸۶، ۲۸۲، ۳۵۸ و ۲۷۷ میکروگرم بر میلی لیتر و بر

روی MCF-7 به ترتیب ۲۰۶، ۴۴۷، ۲۵۵ و ۲۷۱ میکروگرم بر میلی لیتر بود.

Abstract

Introduction: In last semi centennial by parallelism of infectious diseases, cancer is one of the common causes of death in industrial country. Despite the advances in the field of cancer, the disease is one of the largest medical problems after cardiovascular diseases, it is the second leading cause of death in the world. Therefore, researches in the field of cancer prevention, diagnosis and treatment not only continues but also has found wider dimensions. One class of compounds which have been investigated for cancer target therapy is nitroimidazole derivatives. Therefore, in this study, the anti proliferative effects of some new nitroimidazole derivatives are evaluated on cancer cell lines.

Methods: The cytotoxic effects of derivatives of nitroimidazole were determined using MTT Proliferation Assay as follows: 10000 cells were cultured in each well of a 96-well microplate. In the logarithmic phase of cell growth, cells treat with different concentrations of nitroimidazole derivatives and Doxorubicin as the positive control. In each step of experiment, control groups of cell and solvent were considered. Twenty-four hour after treatment, MTT stock solution was added to the cells, and changes in adsorption of each well were checked after 4 hour. In the end, dose-response curves were drawn and IC_{50} values were measured using SPSS statistics software.

Results: According to the calculations, the best effect (minimum IC_{50}) on the HT-29, A549 and MCF-7 cell line was related to the 2FB compound. The IC_{50} values were 145, 169 and 262 $\mu\text{g} / \text{ml}$, respectively. The amount of IC_{50} , for other four compounds were above 200 $\mu\text{g} / \text{ml}$ for all three cell lines. The IC_{50} values for 2FC, 2MB, 4MB and 4BB compounds on the A549 cell line were 167, 289, 183 and 194 $\mu\text{g} / \text{ml}$, on the HT-29 were 286, 282, 358, and 277 and on the MCF-7 206, 447, 255 and 271, respectively.



دانشگاه علوم پزشکی و خدمات بهداشتی درمانی کرمان
دانشکده داروسازی

پایان نامه آقای سجاد غیائی نژاد دانشجوی داروسازی ورودی ۹۰ به شماره ۹۷۵

تحت عنوان:

"بررسی سمیت سلولی تعدادی از ترکیبات استخراج شده در موقعیت ۲- (۲- تیل- هیترو- 13f- ایمیدازول- ۱- ایل) اتیل

کربوکسیلات بر روی رده های سلولی A549، MCF-7 و HT-29"

اساتید راهنما:

- ۱- دکتر احسان فقیه میرزایی
- ۲- دکتر صالحه صبوری
- ۳- دکتر مهدی عباس زاده

هیئت محترم داوران به ترتیب حروف الفبا:

- ۱- دکتر بهزاد بهنام
- ۲- دکتر یعقوب پورشجاعی
- ۳- دکتر حمیدرضا رحیمی
- ۴- دکتر علی ماندگاری

در تاریخ ۹۷/۰۲/۳۰ مورد ارزیابی قرار گرفت و با نمره (با عدد) ۱۹/۳۷
(با حروف) نوزده و سه دهم به تصویب رسید.

دکتر یعقوب پورشجاعی
رئیس اداره پایان نامه

دکتر محمودرضا حیدری
رئیس دانشکده

